



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Association mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund

**The association between leishmaniosis and
chronic hepatitis in dogs**

Hedvig Elofsson

*Uppsala
2019*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen, 15 hp

Association mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund

The association between leishmaniosis and chronic hepatitis in dogs

Hedvig Elofsson

Handledare: *Elina Andersson & Fredrik Södersten, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0862

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Kursansvarig institution: Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Leishmania, leishmanios, kronisk hepatit, hund

Key words: Leishmania, leishmaniasis, chronic hepatitis, dog

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Leverns anatomi och fysiologi	4
Kronisk hepatit	4
<i>Fibros</i>	5
<i>Kliniska symtom vid kronisk hepatit</i>	5
Leishmania	6
<i>Kliniska symtom vid leishmanios</i>	6
<i>Leishmanias livscykel</i>	7
<i>Patogenes vid leishmanios</i>	7
<i>Diagnostiska metoder</i>	8
<i>Histopatologi vid leishmanios</i>	8
Association mellan leishmanios och kronisk hepatit	8
Diskussion	10
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Kronisk hepatit är en relativt vanlig diagnos hos hund och innebär ihållande inflammation i levern. Kronisk hepatit kan uppstå på grund av många olika bakomliggande orsaker, men i många fall är tillståndet idiopatiskt.

Leishmanios är en vektorburen, zoonotisk sjukdom som drabbar både människor och hundar runt om i världen. Leishmanios orsakas av parasiten *Leishmania*, vilken sprids genom bitt från honor av sandmyggssläktena *Phlebotomus* och *Lutzomia*. Parasiten kan infektera de flesta organ i kroppen, vilket ger en stor variation på kliniska symtom.

Närvaro av *Leishmania* i levern har i vissa studier setts vara associerat med utvecklingen av kronisk hepatit hos hund. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka ett eventuellt samband mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund.

Flertalet studier har påvisat förekomst av granulom och inflammatoriska infiltrat i levern vid leishmaniainfektion hos hund. I dessa studier saknas dock statistiskt signifikanta korrelationer mellan histopatologiska förändringar och parasitbördan, nivån av leverenzymmer i blodet eller kliniska symtom på hepatit. Den leishmaniainducerade hepatiten förefaller i flera fall vara ett subkliniskt tillstånd, men skillnader i immunsvaret hos hunden kan ha betydelse för sjukdomsmanifestationen. Dock är antalet studier och individunderlaget i undersökta studier inom området begränsat. Mer forskning inom området behövs för att kunna fastställa orsakssambanden mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund.

SUMMARY

Chronic hepatitis is a relatively common diagnosis in dogs and is characterized by persistent inflammation in the liver. It can occur due to many different underlying causes, but in many cases the condition is idiopathic.

Leishmaniosis is a vector-borne, zoonotic disease and affects both humans and dogs around the world. Leishmaniosis is caused by the parasite *Leishmania*, which is spread by bites from females of the sandfly species *Phlebotomus* and *Lutzomia*. The parasite can infect most organs in the body, causing a great variety of clinical symptoms.

The presence of *Leishmania* in the liver has in some studies been associated with the development of chronic hepatitis in dogs. The purpose of this literature study is to investigate a possible relationship between leishmaniosis and chronic hepatitis in dogs.

Several studies have shown occurrence of granulomas and inflammatory infiltrates in the liver during leishmania infection in dogs. However, in these studies there are no statistically significant correlations between histopathological changes and parasite load, amount of liver enzymes in the blood or clinical symptoms of hepatitis. The leishmania induced hepatitis appears to be a subclinical condition in many cases but differences in the immune response in the dog may be important for the manifestation of the disease. The number of studies and the number of individuals in investigated studies in the area is currently limited. More research in the field is necessary to be able to determine causal relationships between Leishmaniosis and chronic hepatitis in dogs.

INLEDNING

Kronisk hepatit innebär framskriden inflammation i levern och kännetecknas histopatologiskt av infiltration av leukocyter, nekros av hepatocyter och fibros i varierande grader (Cullen & Stalker 2016). Kronisk hepatit förekommer hos hund, med en prevalens på 12 % i en studie av 200 obducerade hundar (Watson *et al.* 2010). Kronisk hepatit kan ha många olika bakomliggande orsaker, men i många fall är tillståndet idiopatiskt.

Den vektorburna sjukdomen Leishmanios är zoonotisk och drabbar både människor och hundar runt om i världen. Leishmanios orsakas av den encelliga parasiten *Leishmania*, vilken sprids genom bett från sandmyggor. Parasiten kan infektera de flesta organ i kroppen, vilket ger en stor variation på kliniska symtom. Sjukdomen förekommer i två former hos hund; kutan - eller visceral form. Den vanligaste manifestationen av leishmanios hos hund är den kutana formen, vilken kännetecknas av hudlesioner så som ulcerativa-, exfoliativa-, pustulära- eller nodulära dermatiter, framförallt lokaliserade på ben, öron eller ansikte. Den allvarligaste formen av sjukdomen är visceral leishmanios, vilken kännetecknas av kronisk systemisk infektion, med affektion av bland annat lymfknutor, mjälte, lever, njurar och benmärg. Den visceral formen av Leishmanios kan ha fatal utgång (Valli *et al.* 2016).

Närvaro av *Leishmania* i levern har i vissa studier setts vara associerad med utvecklingen av kronisk hepatit hos hundar (Ferrer, 1992; Tafuri *et al.*, 1996). Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka ett eventuellt samband mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund ytterligare. Förhoppningen är också att litteraturstudien ska kunna bidra med ökade kunskaper inom området.

MATERIAL OCH METODER

Artiklar till litteraturstudien erhöles genom databaserna Pubmed, Web of Science, Primo, och Google Scholar. Sökord som använts för att hitta väsentliga artiklar är: dog, dogs, canine, chronic hepatitis, hepatitis, "liver inflammation", hepatic, fibrosis, "hepatic failure" leishmaniosis/leishmaniasis, leishmania infantum/chagasi, som sedan har kombinerats med AND eller OR. Fler referenser har erhållits från relevanta artiklars referenslistor. Även veterinärmedicinsk facklitteratur har använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Leverns anatomi och fysiologi

Levern är ett organ med många viktiga funktioner och finns belägen kranialt i buken, strax bakom diafragman. Hos hund är levern uppdelad i sex lober (Dyce 2010). Loberna består av hepatocyter, vilka är arrangerade i så kallade lobuli. I respektive lobul finns portaområden som innehåller förgreningar av *Arteria hepatica* och *Vena portae*, gallgångar och lymfkärl. Det arteriella blodet i *A. Hepatica* förser levern med syrerikt blod medan det venösa blodet i *V. portae* kommer från tarmarna med näringsrikt blod. I mitten av varje lobul är centralvenen belägen. Hepatocyterna bildar encelliga rader, vilka utlinjeras av sinusoider. Sinusoiderna motsvarar kapillärer och bekläds av fenestrerade endotelceller. Fenestrationerna ger hepatocyterna kontakt med blodplasma, vilket effektiviserar upptag och sekretion av komponenter till plasman. Utrymmet mellan hepatocyterna och kapillärernas endotelceller kallas för Disses spalt. I Disses spalt finns stellatceller, vilka normalt lagrar vitamin A. Stellatceller har också en viktig roll i reparationsprocessen vid leverskada, eftersom de kan producera kollagen (Brown *et al.* 2017).

Längs med sinusoidernas endotel finns makrofager, så kallade Kupfferceller. Kupffercellerna kan ta upp främmande agens via fagocytos och kan vandra till skadad levervävnad och regionala lymfknutor (Brown *et al.* 2017; Sjaastad *et al.* 2016).

Levern har många viktiga funktioner i kroppen, till exempel produktion och exkretion av galla. Galla består utav vatten och gallsalter och produceras av hepatocyterna (Brown *et al.* 2017). Galla hjälper till i den intestinala lipidabsorptionen och pH-buffringen samt möjliggör exkretion av hydrofoba restprodukter till tarmen, så som bilirubin. När erythrocyter omsätts och deras hemoglobin bryts ner bildas bilirubin som en restprodukt. Bilirubin konjugeras med glukuronsyra i levern, vilket gör det mer vattenlösligt. Därefter kan bilirubin utsöndras med gallan från levern till tarmen. Ytterligare ett exempel på en viktig leverfunktion är proteinsyntes. I hepatocyternas endoplasmatiska retikel (ER) syntetiseras plasmaproteiner, bland annat komponenter av komplementsystemet, akutfasproteiner, fibrinolytiska enzymer, koagulationsfaktorer, albumin och lipoproteiner (Brown *et al.* 2017; Sjaastad *et al.* 2016).

Kronisk hepatit

Kronisk hepatit innebär ihållande inflammation i levern och kan uppstå av många olika orsaker, exempelvis parasitär infektion som ger upphov till persisterande antigenstimuli. Utmärkande histopatologiska förändringar vid kronisk hepatit är ackumulation av plasmaceller, lymfocyter och makrofager vid inflammationsplatsen, hepatocyter som går i nekros samt fibros och varierande grad av hepatocytregeneration. Hepatocytregenerationen är en kompensatorisk mekanism och sker genom replikation av mogna hepatocyter (Brown *et al.* 2017).

Fibros

Vid ihållande inflammation i levern ackumuleras komponenter av fibrillärt extracellulär matrix (ECM) progressivt. En obalans mellan ECM-deposition och degradering uppstår, vilket gör att mängden av kollagen ökar. Celler som producerar kollagen och ECM-komponenter vid kronisk hepatit är bland annat stellatceller, portala- och centrilobulära fibroblaster samt endotelceller, vilka i fall av kronisk inflammation kan genomgå mesenkymal transition. Vid leverskada övergår stellatceller från att lagra vitamin A till att producera kollagen typ I, III och IV (Brown *et al.* 2017; Eulenberg & Lidbury 2018).

Alla former av fibros i levern leder till nedsatt leverfunktion. Hur mycket leverns funktion blir nedsatt beror på mängden kollagen och vart kollagenet deponeras. Om den kroniska hepatiten blir kraftig kan levercirrhos utvecklas. Levercirrhos innebär att så pass stor del av levervävnaden har ersatts av fibrotisk vävnad att leversvikt uppstår. Levern kan då på grund av fibrosen inte upprätthålla sin normala funktion (Brown *et al.* 2017).

Kliniska symtom vid kronisk hepatit

Hos hundar med kronisk hepatit är de kliniska symtomen varierande och ospecifika, eftersom levern är ett organ som har många olika funktioner i kroppen. Då levern har en stor reservkapacitet uppstår kliniska symtom i regel först sent i sjukdomsförloppet (Brown *et al.* 2017). Vanliga kliniska symtom som ses vid kronisk hepatit är viktninskning, anorexi, kräkningar, diarré, polyuri och polydipsi. Även ikterus, ascites, hepatisk encefalopati och koagulopatier är vanliga symtom vid kronisk hepatit, dessa symtom uppstår i regel först då levercirrhos föreligger (Brown *et al.* 2017; Honeckman 2003).

De kliniska symtomen som uppstår vid levercirrhos kan samtliga relateras till den nedsatta leverfunktionen. Ikterus uppstår på grund av förhöjd bilirubinkoncentration eftersom den hepatiska exkretionen av bilirubin minskar. Koagulopatier uppstår på grund av minskad hepatisk produktion av koagulationsfaktorer. Hepatisk encefalopati uppstår till följd av förhöjda nivåer av ammoniak i blodet, då leverns förmåga att metabolisera aminosyror och omvandla ammoniak till urea är nedsatt. För höga nivåer av ammoniak ger påverkan på neurotransmissionen i centrala nervsystemet. Ascites uppstår på grund av att fibrosen i levern ökar trycket i den hepatiska vaskulaturen, vilket i sin tur orsakar transudation av vätska till bukhålan. Ascites kan även uppstå på grund av sänkt kolloidosmotiskt tryck sekundärt till hypoproteinemi, som uppstår på grund av nedsatt plasmaproteinsyntes i levern. Förändrade blodvärden kan också ses vid kronisk hepatit, så som ökade nivåer av leverenzymmer eller hypoalbuminemi (Brown *et al.* 2017; Honeckman 2003).

Leishmania

Leishmanios är en zoonotisk sjukdom, orsakad av den vektorburna parasiten *Leishmania* vilken är en encellig protozo. Det är främst i tropiska och subtropiska länder som *Leishmania* orsakar sjukdom. *Leishmania* infekterar flera olika däggdjursarter, inklusive hund och människa, och sprids via sandmyggor av släktena *Phlebotomus* och *Lutzomia*. Sjukdomen delas upp i tre former beroende på vilka kliniska symtom den ger; visceral, kutan eller mukokutan form. På hund är det den kutana och visceral formen som finns beskrivna (Greene 2012; Valli *et al.* 2016).

Olika arter av *Leishmania* orsakar leishmanios i olika delar av världen. Exempel på arter som orsakar kutan leishmanios på hund och människa är *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. mexicana* och *L. braziliensis*. Visceral leishmanios på hund och människa orsakas istället av *L. infantum* (*L. chagasi*) och *L. donovani*. Visceral leishmanios är den allvarligaste formen av sjukdomen eftersom inre organ kan bli infekterade, exempelvis lymfknotor, mjälte, lever, njurar och benmärg. Att många olika organ kan bli infekterade ger en stor variation och bredd i kliniska symtom som kan uppstå vid sjukdomen (Bates 2007; Greene, 2012; Valli *et al.* 2016)

I Sverige är leishmanios en anmälningspliktig sjukdom. *Leishmania* förekommer inte normalt i Sverige eftersom sandmyggan inte kan överleva i landets klimat. Om inte vektorn finns närvarande försvåras parasitens spridning mellan individer (SVA 2018). Trots det har 292 fall av Leishmanios hos hund i Sverige rapporterats in till Jordbruksverket mellan år 2008–2018 (Jordbruksverket 2017; Jordbruksverket 2018). Det är främst hos importerade hundar och hos hundar som rest till utsatta områden som sjukdomen påvisats i Sverige (SVA 2018).

Kliniska symtom vid leishmanios

Visceral leishmanios hos hund är en kronisk systemisk sjukdom. De kliniska symptomen är icke-specifika eftersom sjukdomen potentiellt kan involvera alla vävnader, vätskor och organ i kroppen. En del hundar visar tydliga kliniska symtom, medan andra hundar är asymtomatiska smittbärare. Inkubationstiden varierar från 3 månader till 7 år. Kliniska symtom som kan ses hos hundar med visceral leishmanios är kutana lesioner, minskad eller ökad aptit, avmagring, letargi, polyuri, polydipsi, hälla, näsblod, diarré och kräkningar (Greene 2012; Solano-Gallego *et al.* 2011).

Kutana lesioner är ett av de vanligaste symptomen vid leishmanios. Hos hundar förekommer kutana lesioner som både fokala eller generaliserade. Vanliga kutana förändringar som ses är exfoliativ dermatit med eller utan alopeci, ulcerativ-, pustulär- eller nodulär dermatit. Andra förändringar som onykogryfos (onormal utväxt och böjning av klor), nasal- och digital hyperkeratos och okulära lesioner som uveiter, konjunktiviter eller blefariter förekommer också (Ciaramella *et al.* 1997; Koutinas *et al.* 1999).

Leishmanias livscykel

Leishmania förekommer i två livsformer, amastigoter och promastigoter. Amastigoterna är ovala, 2,0–5,0 µm i diameter och lever intracellulärt i makrofager. Sandmyggans hona får i sig makrofager innehållandes amastigoter när de suger blod från ett infekterat värdjur. Amastigoterna omvandlas i tarmen på sandmyggan till rörliga flagellförsedda promastigoter. Promastigoter replikerar i sandmyggans tarm och migrerar upp till myggans mun, där de hamnar i saliven. När sandmyggan suger blod på nytt, överförs promastigoterna till huden på det nya värdjuret. I huden fagocyteras promastigoterna av makrofager. Inuti makrofagerna omvandlas promastigoterna på nytt till amastigoter, vilka replikerar genom binär fission, till dess att makrofagen spricker och amastigoterna kommer ut (Bates 2007; Greene 2012; Valli *et al.* 2016). Amastigoterna kan därefter infektera ännu fler makrofager och sprider sig på så sätt först och främst till mjälte, lever och lymfknotor via blodet och lymfan (Molyneux & Ashford 1983; Greene 2012).

Patogenes vid leishmanios

Sjukdomsutvecklingen vid leishmanios är resultatet av interaktionerna mellan vektorn (sandmyggan), virulens hos parasiten och värdjurets immunförsvar. Vilka symtom värdjuret utvecklar beror på hur värdjurets immunförsvar reagerar på infektionen. Hundar är olika känsliga för att utveckla Leishmanios, en del hundar klarar av att eliminera parasiten, medan parasiten kan replikera obegränsat inuti makrofager hos andra hundar (Koutinas & Koutinas 2014). Vilka faktorer som påverkar mottagligheten hos hund är ej helt fastställt, men exempelvis kön, ålder, genetik, immunstatus hos värdjuret, liksom virulens hos parasiten, har diskuterats (Koutinas & Koutinas 2014).

Leishmania-parasiter inducerar ett blandat immunsvaret bestående av T-hjälparceller (T_H) av både typ 1 och typ 2 (Koutinas & Koutinas 2014). När T_H -1-svar induceras utsöndras cytokiner, så som exempelvis interferon- γ (IFN- γ) och interleukin-2 (IL-2), vilka stimulerar det cellmedierade immunförsvaret genom att bland annat öka makrofagernas fagocyterande förmåga. När T_H -2 svar induceras utsöndras interleukiner så som IL-4 och IL-5, vilka inducerar ett antikroppsmedierat immunsvaret genom aktivering av B-lymfocyter (Abbas *et al.* 2014).

Leishmania kan undvika det cellmedierade immunförsvaret bland annat genom att inuti makrofager tysta ner makrofagens aktiveringssignal till lyserande CD8⁺ cytotoxiska T-celler. Tystas aktiveringssignalen ner kommer de cytotoxiska T-celler inte kunna eliminera de infekterade makrofagerna (Koutinas & Koutinas 2014).

Om värdjurets cellmedierade immunsvaret inte är tillräckligt stimuleras ett antikroppsmedierat immunsvaret, vilket kommer leda till generation av antikroppar. Generationen av antikropparna förefaller vara mer skadlig än vad den är skyddande eftersom de kan bilda immunkomplex som kan fastna i olika vävnader och organ. Detta kan orsaka exempelvis vaskulit, glomerulonefrit, myosit, polyartit och uveit (Koutinas & Koutinas 2014).

Diagnostiska metoder

Det finns flera metoder för att diagnostisera leishmanios på hund. För påvisande av amastigoter i vävnad kan man använda sig av cytologisk eller histopatologisk undersökning i mikroskop. Via enzyme linked immunoabsorbent analysis (ELISA) eller immunofluorescence assay (IFA) kan man påvisa antikroppar mot *Leishmania*, och via PCR kan man påvisa Leishmania-DNA i vävnad. Dessa diagnostiska metoder kan kombineras för mer säker diagnos (Greene 2012).

Histopatologi vid leishmanios

Vanliga histopatologiska fynd i organ hos hundar med visceral leishmanios är granulomatösa och pyogranulomatösa inflammationer karakteriserade av makrofager och neutrofiler, liksom lymfoplasmacytär infiltration och reaktiv hyperplasi i lymfoida organ (Koutinas *et al.* 1992; Mylonakis *et al.* 2005; Peña *et al.* 2008; Petanides *et al.* 2008; Solano-Gallego *et al.* 2004). Splenomegali och lymfadenopati kan uppstå som ett resultat av den reaktiva hyperplasin (Koutinas & Koutinas 2014; Mylonakis *et al.* 2005).

Association mellan leishmanios och kronisk hepatit

Närvaro av *Leishmania* i levern har setts vara associerad med utvecklingen av kronisk hepatit hos hundar (Ferrer 1992; Tafuri *et al.* 1996). Ferrer (1992) rapporterar att histopatologiska lesioner karakteristiska för kronisk hepatit setts hos hundar med leishmanios, bestående av periportala inflammatoriska infiltrat med makrofager innehållandes leishmania-parasiter. I en histopatologisk studie av Tafuri *et al.* (1996) undersöktes 13 hundar infekterade med *L. Chagasi*, varav åtta var experimentellt infekterade och fem naturligt. I alla naturligt infekterade hundar och hos fem av de experimentellt infekterade hundarna sågs intralobulära och intravaskulära granulom i levern innehållandes makrofager och lymfocyter. I samtliga av de naturligt infekterade hundarnas granulom förekom parasiterna inuti makrofagerna.

I en annan studie undersöktes 150 hundar som var naturligt infekterade med *L. infantum* i syfte att beskriva de kliniska symtom som uppstår vid leishmaniainfektion. Diagnosen konfirmerades cytologiskt, med Giemsa-färgade utstryk från benmärg och lymfknutor, samt serologiskt med IFA. Inga kliniska symtom som var direkt associerade till leverpatologi förelåg hos dessa hundar. Dock sågs måttligt förhöjda leverenzymen, alaninaminotransferas (ALT) och alkalisk fosfatas (ALP), hos 16 % av hundarna (Ciaramella *et al.* 1997).

Koutinas *et al.* (1999) studerade 158 hundar med visceral leishmanios. Den kliniska diagnosen bekräftades genom detektion av antileishmaniella antikroppar genom IFA eller genom observation av parasiten i utstryk från benmärg och lymfkörtlar. 10 av hundarna uppvisade kliniska symtom som indikerade leversjukdom. Hos två av dessa förelåg ökad aktivitet av leverenzymen samt ascites. Hos dessa hundar sågs också postmortala fynd i form av mikronodulär levercirrhos.

Rallis et al. (2005) studerade leverbiopsier från 26 hundar infekterade med *L. infantum*, med syftet att beskriva de histopatologiska förändringarna. I studien påvisades leverförändringar vilka klassificerades i tre olika grader. I leverbiopsier av samtliga tre grader förekom vakuolär degeneration av hepatocyter. 3 av 26 hundar klassificerades med leverförändringar av grad 1, hos vilka milda inflammatoriska förändringar förelåg. I sinusoiderna hos 2 av de 3 hundarna påvisades Kupfferceller innehållandes amastigoter, men leverns morfologi var i övrigt opåverkad. I leverbiopsier klassificerade enligt grad 2 påvisades måttliga inflammatoriska förändringar där portaområden var infiltrerade av makrofager, lymfocyter och plasmaceller. Slumpmässigt utspritt i leverparenkymet sågs flertalet små granulomatösa till pyogranulomatösa foci innehållandes lymfocyter och plasmaceller. Amastigoter förekom i upp till måttlig mängd i dessa lesioner. 20 av 26 hundar klassificerades med leverförändringar av grad 2. I leverbiopsier klassificerade som grad 3 påvisades kraftigare förändringar, karaktäriserade av lymfoplasmacytära periportala infiltrat och lindrig mängd makrofager. Ställvis påvisades inflammatoriska infiltrat även i omgivande levervävnad. I grad 3 förekom amastigoter endast i några få inflammatoriska foci. 3 av 26 hundar klassificerades med leverförändringar av grad 3. Ingen statistisk korrelation förelåg mellan de olika histopatologiska klassificeringarna 1–3, kön, ålder, ras, kliniska manifestationer vid leishmanios eller parasitbelastningen i levervävnaden.

Gonzales et al. (1988) utförde en studie på sex stycken fyra månader gamla beaglar, vilka infekterades experimentellt med *Leishmania donovani infantum*. Hundarna delades in i två grupper. Hälften av hundarna inokulerades intraperitonealt, andra gruppen intravenöst. I båda grupper observerades histopatologiska leverförändringar hos samtliga hundar. Kronisk hepatit uppstod, vilket karaktäriserades av granulom, periportala inflammatoriska infiltrat och progressiv vakuolär degeneration av hepatocyterna. Leverförändringarna var mycket likartade hos samtliga individer, men utvecklades snabbare hos de hundar som inokulerades intravenöst.

El Hag et al. (1994) studerade leverns morfologi och funktion vid 18 fall av visceral leishmanios hos människa. Levern provtogs via perkutana nålbiopsier före respektive efter läkemedelsbehandling med Pentostam (natriumstiboglukonat), ett antiparasitärt medel, med doseringen 10 mg/ kg kroppsvikt per dag i 30 dagar. I leverbiopsierna som togs efter läkemedelsbehandling sågs att den inflammatoriska reaktionen i levern kvarstod i 77 % av fallen, trots att Leishmaniaparasiterna eliminerats.

DISKUSSION

I flera studier som granskats i denna litteraturöversikt föreligger en association mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund, då granulom och inflammatoriska infiltrat i levern påvisats histopatologiskt i fall av leishmaniainfektion (González *et al.* 1988; Rallis *et al.* 2005; Tafuri *et al.* 1996). Det finns dock faktorer som påverkar studiernas resultat. González *et al.* (1988) och Rallis *et al.* (2005) använde små studiepopulationer om 6 respektive 26 hundar i sina studier. Små studiepopulationer ger sämre statistisk power och risk för att reella skillnader i resultatet ej kan bevisas. Inga statistisk signifikanta korrelationer förelåg i studierna mellan exempelvis histopatologiska förändringar och parasitbördan, nivån av leverenzymmer i blodet eller kliniska symtom på hepatit, men möjligt är att större individunderlag hade gett andra resultat.

Leishmania verkar utifrån studier av Ciaramella *et al.* (1997), Koutinas *et al.* (1999) och Rallis *et al.* (2005) inte påverka levern så pass kraftigt att levercirrhos med tillhörande kliniska symtom uppstår. I studien av Koutinas *et al.* (1999) uppvisar endast 2 av 158 leishmaniainficerade hundar mikronodulär levercirrhos. Detta skulle kunna tyda på att leishmania-inducerad hepatit är ett subkliniskt tillstånd, det vill säga att leishmania-parasiter kan inducera hepatit men att hepatiten inte är så grav att kliniska symtom uppstår.

Koutinas & Koutinas (2014) menar att individuella variationer i hundarnas immunförsvar skulle kunna förklara variationen i den kliniska symtombilden vid leishmanios. Hundar med T_H-1-svar verkar vara mer motståndskraftiga mot infektionen, medan ett T_H-2-svar som ger generation av antikroppar förvärrar sjukdomsmanifestationen. Dessa individvariationer i hundarnas immunförsvar kan möjligen också påverkat studiernas resultat. Kanske har naturligt inficerade hundar mer tendens till T_H-2-svar, vilket leder till kraftigare kliniska symtom eller histopatologiska förändringar, jämfört med hos från början friska hundar som infekterats experimentellt. Sådana hundar har möjligen mer tendens till T_H-1-svar och är därför mer motståndskraftiga mot patologiska förändringar. Studieresultaten kan även påverkas av inklusionskriterier så som till exempel ras eller ålder. Åldern kan ha betydelse eftersom äldre och unga individer kan ha nedsatt immunförsvar.

I observationer hos människa som El Hag *et al.* (1994) gjort, kunde man se att trots elimination av parasiten i levern kvarstod inflammationen, och i studien av Rallis *et al.* (2005) kunde ingen korrelation mellan parasitbörda och histopatologiska förändringar i levern ses. Detta tyder på att fler faktorer än parasitnärvaro spelar in i den inflammatoriska processen vid kronisk hepatit. Utifrån den litteratur som tagits upp i denna litteraturöversikt är det fortfarande till stora delar oklart vilka andra faktorer så som ålder, kön, nutrition, värdjurets gener, immunstatus hos värdjuret och olika leishmania-arters virulens kan ha för påverkan på variationen i de kliniska manifestationerna på hund.

Idag är leishmanios hos hund inte vanligt förekommande i Sverige. Trots det har 292 fall av sjukdomen rapporterats in till Jordbruksverket mellan 2008–2018 (Jordbruksverket 2017; Jordbruksverket 2018). Enligt SVA (2018) är det främst importerade hundar från utsatta områden, exempelvis Sydeuropa, som har diagnosticerats med leishmanios. Sjukdomen förekommer dock också hos hundar som tillfälligt besökt utsatta områden. Med tanke på att sandmyggan trivs i ett tropiskt klimat skulle en klimatförändring kunna möjliggöra för sandmyggan att etablera sig i Sverige. Det skulle då kunna leda till att leishmanios hos hund blir vanligare i Sverige, med vektorn närvarande.

Sammanfattningsvis föreligger en association mellan kronisk hepatit och leishmanios hos hund, då flera studier har påvisat förekomst av granulom och inflammatoriska infiltrat i levern vid leishmaniainfektion. Dock saknas statistiskt signifikanta korrelationer mellan histopatologiska förändringar och parasitbörda, nivån av leverenzymmer i blodet eller kliniska symtom på hepatit. Den kroniska hepatiten som uppstår förefaller också vara ett subkliniskt tillstånd, men skillnader i immunsvaret hos hunden kan ha betydelse för sjukdomsmanifestationen. Dock är antalet studier och individunderlaget i undersökta studier inom området begränsat. Mer forskning inom området behövs för att kunna fastställa orsakssambanden mellan leishmanios och kronisk hepatit hos hund.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H.H. & Pillai, S. (2014). *Cellular and Molecular Immunology* Elsevier Health Sciences.
- Bates, P. A. (2007). Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology*, 37(10), ss 1097–1106.
- Brown L., D., Van Wettere J., A & Cullen M., J. (2017) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6 uppl. Kapitel 8, sida 412–461. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Ciaramella, P., Oliva, G., De Luna, R., Ambrosio, R., Cortese, L., Persechino, A., Gradoni, L. & Scalone, A. (1997). A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. *Veterinary Record*, vol. 141 (21), ss. 539–543.
- Cullen, J.M. & Stalker, M.J. (2016). Chapter 2 - Liver and Biliary System. I: Maxie, M.G. (red) *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (Sixth Edition)*. W.B. Saunders, ss. 258-352.
- Dyce, K.M. (2010). *Textbook of veterinary anatomy*. 4. ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Eulenberg, V.M. & Lidbury, J.A. (2018). Hepatic Fibrosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 32 (1), ss. 26–41.
- Ferrer L. Leishmaniasis. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds. *Kirk's current veterinary therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:266–70.
- González, J.L., Rollán, E., Novoa, C. & Castaño, M. (1988). Structural and ultrastructural hepatic changes in experimental canine leishmaniasis. *Histology and Histopathology*, vol. 3 (4), ss. 323–329.
- Greene, E. C. (2012). *Infectious Diseases of the dog and cat*. 4 uppl. Saunders Elsevier.
- el Hag, I.A., Hashim, F.A., el Toum, I.A., Homeida, M., el Kalifa, M. & el Hassan, A.M. (1994). Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). *Journal of Clinical Pathology*, vol. 47 (6), ss. 547–551.
- Honeckman, A. (2003). Current concepts in the treatment of canine chronic hepatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, vol. 18 (4), ss. 239–244 (Diagnosis and Management of Gastrointestinal, Hepatic, and Pancreatic Disease).
- Koutinas, A., Polizopoulou, Z., Saridomichelakis, M., Argyriadis, D., Fytianou, A. & Plevraki, K. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in

- Greece: a retrospective study of 158 cases (1989–1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 35 (5), ss. 376–383.
- Koutinas, A.F. & Koutinas, C.K. (2014). Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum*/chagasi. *Veterinary Pathology*, vol. 51 (2), ss. 527–538.
- Koutinas, A.F., Scott, D.W., Kantos, V. & Lekkas, S. (1992). Skin Lesions in Canine Leishmaniasis (Kala-Azar): A Clinical and Histopathological Study on 22 Spontaneous Cases in Greece. *Veterinary Dermatology*, vol. 3 (3), ss. 121–130.
- Jordbruksverket (2017). Statistik över indexfall av anmälningspliktiga djursjukdomar. Tillgänglig: <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/sjukdomarochsmittskydd/anmalningsplikt/sjukdomsstatistik> [2019-02-19]
- Jordbruksverket (2018) Statistik, anmälningspliktiga sjukdomar på hund 2017–2018. Enheten för försöksdjur och sällskapsdjur.
- Molyneux D. H. & Ashford R. W. (1983) The Biology of Trypanosoma and Leishmania: Parasites of Man and Domestic Animals. Taylor & Francis Ltd
- Mylonakis, M.E., Papaioannou, N., Saridomichelakis, M.N., Koutinas, A.F., Billinis, C. & Kontos, V.I. (2005). Cytologic patterns of lymphadenopathy in dogs infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary Clinical Pathology*, vol. 34 (3), ss. 243–247.
- Peña, M.T., Naranjo, C., Klauss, G., Fondevila, D., Leiva, M., Roura, X., Davidson, M.G. & Dubielzig, R.R. (2008). Histopathological Features of Ocular Leishmaniosis in the Dog. *Journal of Comparative Pathology*, vol. 138 (1), ss. 32–39.
- Petanides, T.A., Koutinas, A.F., Mylonakis, M.E., Day, M.J., Saridomichelakis, M.N., Leontides, L.S., Mischke, R., Diniz, P., Breitschwerdt, E.B., Kritsepi, M., Garipidou, V.A., Koutinas, C.K. & Lekkas, S. (2008). Factors Associated with the Occurrence of Epistaxis in Natural Canine Leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22 (4), ss. 866–872.
- Rallis, T., Day, M.J., Saridomichelakis, M.N., Adamama-Moraitou, K.K., Papazoglou, L., Fytianou, A. & Koutinas, A.F. (2005). Chronic hepatitis associated with canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*): a clinicopathological study of 26 cases. *Journal of Comparative Pathology*, vol. 132 (2–3), ss. 145–152.
- Sjaastad V. Ø., Sand O., & Hove K. (2016) *Physiology of domestic animals*. 3 uppl. Scandinavian Veterinary Press. Kapitel 15. Ss 692–697.
- Solano-Gallego, L., Fernández-Bellón, H., Morell, P., Fondevila, D., Alberola, J., Ramis, A. & Ferrer, L. (2004). Histological and Immunohistochemical Study of Clinically

Normal Skin of *Leishmania infantum*-infected Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, vol. 130 (1), ss. 7–12.

Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva, G. & Baneth, G. (2011). LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, vol. 4 (1), s. 86.

Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA (2018) *Leishmanios hos hund*.

Tillgänglig: <https://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/leishmanios-hund> [2019-04-05]

Tafuri, W.L., Tafuri, W.L., Barbosa, A.J.A., Michalick, M.S.M., Genaro, O., França-Silva, J.C., Mayrink, W. & Nascimento, E. (1996). Histopathology and immunocytochemical study of type 3 and type 4 complement receptors in the liver and spleen of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, vol. 38 (2), ss. 81–89.

Valli, V.E.O., Kiupel, M., Bienzle, D. & Wood, R.D. (2016). Chapter 2 - Hematopoietic System. I: Maxie, M.G. (red) *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3 (Sixth Edition)*. W.B. Saunders, ss. 102-268.

Watson, P.J., Roulois, A.J.A., Scase, T.J., Irvine, R. & Herrtage, M.E. (2010). Prevalence of hepatic lesions at post-mortem examination in dogs and association with pancreatitis. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 51 (11), ss. 566–572.